



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56983 (13) C2

(51) 7 C07C279/22,317/48,A61K31/155

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) 4-АМІНОБЕНЗОІЛГУАНІДИНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ І СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ ЦЕЛЮЛЯРНОГО НА⁺/H⁺-АНТИПОРТЕРУ

1

2

(21) 96010053

(22) 05 01 1996

(24) 16 06 2003

(31) 19502644 6

(32) 28 01 1995

(33) DE

(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р

(72) Геріке Рольф, DE, Баумгарт Манфред, DE,

Байер Норберт, DE, Мінк Клаус-Отто, DE

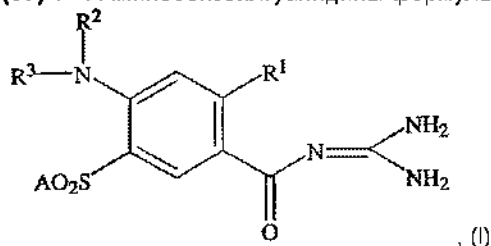
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP-A-0 589 336

EP-A-0 416 499

EP-A-0 640 588

(57) 1 4-Аминобензоилгуанидины формулы I



где R¹ обозначает A,
R² и R³ каждый независимо друг от друга
обозначают H, A, Ph или Гет,
R² и R³ вместе также обозначают алкилен с 4-5 C-атомами,

Гет обозначает насыщенный,
ненасыщенный или ароматический гетероцикл с
1-2 атомами азота или серы, связанные через N
или S, который незамещен или замещен алкилом
с 1-6 C-атомами,

Ph обозначает фенил, незамещенный или
однократно, двукратно или трехкратно
замещенный группами A, OA, NH₂, F, Cl, Br и/или
CF₃,

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами,

а также их физиологически приемлемые соли

2 4-Аминобензилгуанидины формулы I по п. 1,
представляющие собой

(а) диаминометилден-2-этил-4-пиперидино-5-
метилсульфонилбензамид,

(б) N-диаминометилден-2-метил-4-пиперидино-5-
метилсульфонилбензамид,

(в) N-диаминометилден-2-метил-4-N,N-
диизопропиламино-5-метилсульфонилбензамид,

(г) N-диаминометилден-2-метил-4-фениламино-5-
метилсульфонилбензамид,

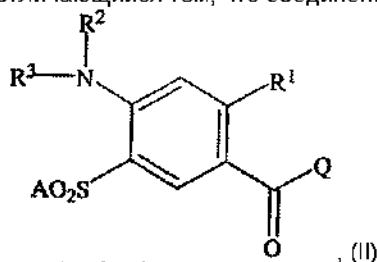
(д) N-диаминометилден-2-метил-4-(2-
пиримидиниламино)-5-метилсульфонилбензамид,

(е) N-диаминометилден-2-метил-4-(3-
хлорфениламино)-5-метилсульфонилбензамид,

(ж) N-диаминометилден-2-метил-4-(N',N'-
диизопропиламино)-5-метилсульфонилбензамид,

а также их физиологически приемлемые соли

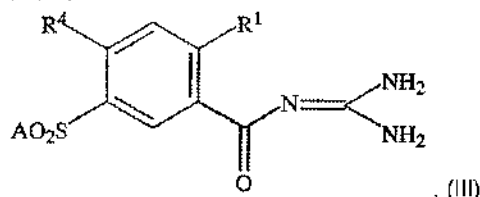
3 Способ получения 4-аминобензоилгуанидинов
формулы I по п. 1, а также их солей,
отличающийся тем, что соединение формулы II



где R¹, R², R³ и A имеют значения, указанные в п. 1,

Q обозначает Cl, Br, OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH
или другую реакционноспособную,
этерифицированную до сложноэфирной OH-
группу или легко нуклеофильнозамещаемую
удаляемую группу, подвергают взаимодействию с
гуанидином, в случае необходимости полученное
основание формулы I путем обработки кислотой
превращают в одну из его солей

4 Способ получения 4-аминобензоилгуанидинов
формулы I по п. 1, а также их солей,
отличающийся тем, что бензоилгуанидин
формулы III

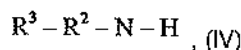


где R¹ и A имеют значения, указанные в п. 1,
R⁴ обозначает F, Cl, Br, I или другую пригодную
удаляемую группу, подвергают взаимодействию с
соединением формулы IV

(13) C2

(11) 56983

(19) UA



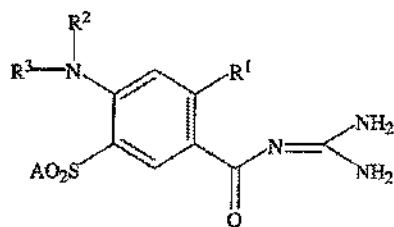
где R^2 и R^3 имеют указанные в п. 1 значения, в случае необходимости полученное основание формулы I путем обработки кислотой превращают в одну из его солей

5. Фармацевтическая композиция, обладающая свойством ингибировать цитоплазматический Na^+/H^+ -антипортёр, содержащая активное вещество, вспомогательные вещества или носители, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит, по меньшей мере, одно

соединение общей формулы I по п. 1 и/или одну из его физиологически приемлемых солей в эффективном количестве

6. Способ ингибирования цитоплазматического Na^+/H^+ -антипортёра введением активного вещества, отличающийся тем, что в качестве активного вещества используют, по меньшей мере, одно соединение общей формулы I по п. 1 и/или одну из его физиологически приемлемых солей в эффективном количестве

Изобретение относится к орто-замещенным 4-амино-бензоилгуанидинам формулы (I)



(I)

где

R^1 обозначает A, CF_3 , CH_2F , CHF_2 или C_2F_5 ,

R^2 и R^3 , каждый независимо друг от друга, обозначают H, A, циклоалкил с 3-7 C-атомами, Ph или Гет,

R^2 и R^3 вместе также обозначают алкилен с 4 или 5 C-атомами,

Гет обозначает одно- или двудерный, насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл с 1-4 атомами азота, кислорода и/или серы, связанный через N или C, который незамещен или однократно, двукратно или трехкратно может быть замещен с помощью Гал, CF_3 , A, OH, OA, SH, SA, NH_2 , NHA, NA_2 , CN, NO_2 и/или карбонильного кислорода,

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами,

Гал обозначает F, Cl, Br или I, и

Ph обозначает незамещенный или однократно, двукратно или трехкратно замещенный с помощью A, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , F, Cl, Br и/или CF_3 фенил,

а также к их физиологически приемлемым солям

В основу изобретения положена задача нахождения новых соединений с ценными свойствами, в особенности таких, которые можно применять для приготовления лекарственных средств

Найдено, что соединения формулы (I) и их физиологически приемлемые соли при хорошей совместимости обладают ценными фармакологическими свойствами

В случае новых соединений речь идет об ингибиторах цитоплазматического (клеточного) Na^+/H^+ -антипортёра, т.е. о биологически активных веществах, которые подавляют механизм обмена Na^+/H^+ в клетках (Dusing и др. Med. Klin. 87, 378-384 (1992)) и представляют собой, таким образом,

хорошие антиаритмические средства, которые в особенности пригодны для лечения аритмий, которые наступают как следствие недостатка кислорода

Самым известным биологически активным веществом из группы ацилгуанидинов является амилорид. Это вещество, однако, обладает в первую очередь понижающим кровяное давление и салуретическим действием, что нежелательно в особенности при лечении нарушений сердечного ритма, в то время как антиаритмические свойства выражены только очень слабо

Сверх того, структурно подобные соединения известны, например, из европейского патента 0416499

Предметом изобретения являются соединения формулы (I), а также их физиологически приемлемые соли

Предлагаемые в изобретении вещества настоящей заявки обладают хорошим кардиозащитным действием и поэтому особенно пригодны для лечения инфаркта, профилактики инфаркта и для лечения стенокардии. Далее, вещества противодействуют всем патологическим гипоксическим и ишемическим повреждениям, так что можно лечить вызываемые благодаря этому первично или вторично заболевания. Биологически активные вещества также хорошо пригодны для профилактических применений

На основании защитных воздействий этих веществ при патологических гипоксических или ишемических ситуациях из этого возникают дальнейшие возможности применения при хирургических вмешательствах для защиты временно недостаточно снабжаемых (кровью) органов, при трансплантации органов для защиты изымаемых органов, при ангиопластических вмешательствах в сосуды или сердце, при ишемиях нервной системы, при терапии шоковых состояний и для предохранительного предотвращения эссенциальной гипертонии

Далее, соединения также можно применять в качестве терапевтических средств при обусловленных пролиферацией клеток заболеваниях, как артериосклероз, диабетические поздние осложнения, опухолевые заболевания, фибротические заболевания, в особенности легких, печени и почек, а также гипертрофии и

гиперплазии органов. Сверх того, вещества пригодны для диагностического применения с целью распознавания заболеваний, которые сопровождаются повышенной активностью Na^+/H^+ -антипортера, например в эритроцитах, тромбоцитах или лейкоцитах.

Активность соединений можно определить с помощью само по себе известных методов, которые указаны, например, N Escobales и J Figueroa в J Membrane Biol 120, 41-49 (1991), или L Counillon, W Scholz, H J Lang и J Pouyssegur в Mol Pharmacol 44, 1041-1045 (1993).

В качестве подопытных животных пригодны, например, мыши, крысы, морские свинки, собаки, кошки, обезьяны и свиньи.

Соединения поэтому можно применять в качестве биологически активных веществ лекарственных средств в медицине и ветеринарии. Далее, они могут найти применение в качестве промежуточных продуктов для получения других биологически активных веществ лекарственных средств.

В указанных формулах A обозначает разветвленную или неразветвленную алкильную группу с 1-6, предпочтительно с 1-4, в особенности с 1, 2 или 3 C-атомами, в частности, предпочтительно метил, далее, предпочтительно этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, далее, предпочтительно втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил (3-метилбутил), гексил или изогексил (4-метилфенил).

R^1 обозначает предпочтительно A, в особенности метил или этил.

R^2 и R^3 могут быть одинаковыми или разными и предпочтительно, независимо друг от друга, обозначают H, A, фенил, 2-, 3- или 4-хлорфенил, 2-, 3- или 4-фторфенил или Гет. Особенно предпочтительно один из обоих остатков обозначает водород, в то время как другой имеет одно из вышеуказанных предпочтительных значений.

R^2 и R^3 , далее, вместе также могут обозначать алкилен с 4 или 5 C-атомами.

В случае, если R^2 и R^3 вместе обозначают алкилен, то алкиленовая группа предпочтительно не разветвлена, в частности, предпочтительно обозначает $-(\text{CH}_2)_k$, причем "k" = 4 или 5.

Ph обозначает предпочтительно незамещенный или однократно замещенный с помощью F, Cl, Br, A, OA, NH_2 , NHA, NA_2 или CF_3 фенил.

Гал предпочтительно обозначает F, Cl или Br.

Гет предпочтительно обозначает 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, далее, предпочтительно 1,2,3-триазол-1-, -4- или -5-ил, 1,2,4-триазол-1-, -3- или -5-ил, 1- или 5-тетразолил, 1,2,3-оксадиазол-4- или -5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2 или -5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3 или -5-ил, 1,2,3-тиадиазол-4 или -5-ил, 2-, 3-, 4-, 5- или 6-2H-тиопиранил, 2-, 3- или 4-4H-тиопиранил, 3- или 4-пиридазинил, пиазинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензофурил, 2-, 3-

, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиенил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензтиазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизотиазолил, 4-, 5-, 6- или 7-бенз-2,1,3-оксадиазолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил, 1-, 2-, 3-, 4- или 9-карбазолил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-акридинил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил. Гетероциклические остатки могут быть также частично или полностью гидрированы. Гет, следовательно, также может обозначать, например, 2,3-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, 2,5-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, тетрагидро-2- или -3-фурил, 1,3-диоксолан-4-ил, тетрагидро-2- или -3-тиенил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 2,5-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 1-, 2- или 3-пирропинидил, тетрагидро-1-, -2- или -4-имидазолил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пиразолил, тетрагидро-1-, -3- или -4-пиразолил, 1,4-дигидро-1-, -2-, -3- или -4-пиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил, 1,2,3,6-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил, 1-, 2-, 3- или 4-пиперидинил, 2-, 3- или 4-морфолинил, тетрагидро-2-, -3- или -4-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил, гексагидро-1-, -3- или -4-пиридазинил, гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиримидинил, 1-, 2- или 3-пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-хинолинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-изохинолинил.

Общим является то, что все остатки, как, например, Гет или Ph, которые встречаются многократно, могут быть одинаковыми или разными, т.е. независимо друг от друга.

Соответственно этому предметом изобретения, в частности, являются те соединения формулы (I), в которых по меньшей мере один из указанных остатков имеет одно из вышеуказанных предпочтительных значений. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть выражены нижеприводимыми формулами (Ia) - (Ii), которые соответствуют формуле (I) и где подробнее не указанные остатки имеют указанное в случае формулы (I) значение, где, однако

в Ia R^1 обозначает метил или этил,

в Ib R^1 обозначает метил или этил и R^3 обозначает H,

в Ic R^1 обозначает метил или этил, R^3 обозначает H и R^2 обозначает 2-тиазолил,

в Id R^1 обозначает метил или этил, R^3 обозначает H и R^2 обозначает имидазолил или N-метилимидазолил,

в Ie R^1 обозначает метил или этил, R^3 обозначает H и R^2 обозначает пиридил или пиримидинил,

в If R^1 обозначает метил или этил, R^3 обозначает H и R^2 обозначает фенил, фторфенил или хлорфенил,

в Ig R^1 обозначает метил или этил, R^3 обозначает H и R^2 обозначает алкил с 1-6 C-атомами,

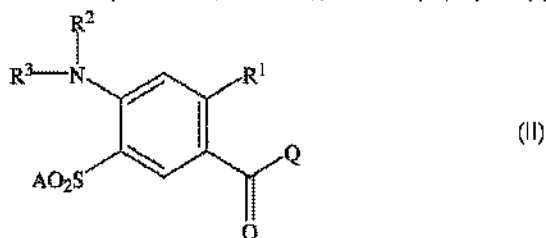
в Ih R^1 обозначает метил или этил, R^3

обозначает Н и R² обозначает пиперидинил или пирролидинил,

в II R¹ обозначает метил, R² и R³, смотря по обстоятельствам, независимо друг от друга, обозначают разветвленный или неразветвленный (линейный) алкил с 1-6 С-атомами

Далее, особенно предпочтительны те соединения, которые имеют указанные в (Ia) - (Ih) предпочтительные значения, однако, в случае которых дополнительно -SO₂A обозначает метилсульфонил и R² обозначает метил или этил вместо Н

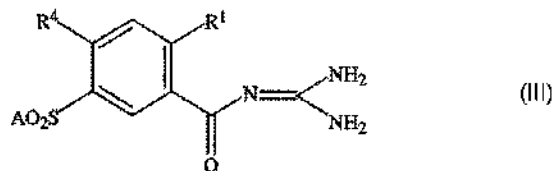
Предметом изобретения, далее, является способ получения соединений формулы (I) по п 1 формулы изобретения, а также их солей, отличающийся тем, что соединение формулы (II)



где R¹, R², R³ и А имеют вышеуказанные значения, и

Q обозначает Cl, Br, OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH или другую реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной OH-группу, соответственно, легко нуклеофильно замещаемую удаляемую группу, вводят во взаимодействие с гуанидином,

или бензоилгуанидин формулы (III)



где R¹ и А имеют вышеуказанные значения, а R⁴ обозначает F, Cl, Br, I или другую пригодную удаляемую группу, вводят во взаимодействие с амином или производным анилина формулы (IV)



где R² и R³ имеют указанные значения, или обычно соответствующее формуле (I) соединение, которое, однако, вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько восстанавливаемых групп и/или одну или несколько дополнительных С-С-связей и/или С-Н-связей, обрабатывают восстановителем,

или обычно соответствующее формуле (I) соединение, которое, однако, вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько сольволизуемых групп, обрабатывают сольволизующим средством,

и/или полученное основание формулы (I) путем обработки с помощью кислоты превращают в одну из его солей

Соединения формулы (I) получают, впрочем, само по себе известными способами, которые описаны в литературе (например, в стандартных

работах, как Губен-Вейл, Методы органической химии, изд Georg-Thieme, Штутгарт Органические реакции, John Wiley and Sons, межд, Нью-Йорк, а также в вышеуказанной патентной заявке), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных взаимодействий При этом также можно применять сами по себе известные, здесь подробнее не упомянутые варианты

Исходные вещества в желательном случае также можно получать *in situ* тем, что их не выделяют из реакционной смеси, а точно вводят во взаимодействие дальше до получения соединений формулы (I)

Предпочтительно соединения формулы (I) получают тем, что активированное производное карбоновой кислоты формулы (II), причем Q особенно предпочтительно представляет собой Cl или -O-CH₃, вводят во взаимодействие с гуанидином Особенно пригодны также варианты реакции, при которых свободную карбоновую кислоту формулы (II) (Q = OH) само по себе известным образом превращают в соответствующее активированное производное и его затем непосредственно, без промежуточного выделения, вводят во взаимодействие с гуанидином Способами, при которых промежуточное выделение является ненужным, являются, например, активирование с помощью карбонилдиимидозола,

дициклогексилкарбодиимид или вариант Mukayama (Angew Chem 91, 788-812 (1979))

Карбоновые кислоты формулы (II) получают, например, путем нуклеофильного ароматического замещения, исходя из пригодных производных бензойной кислоты, с помощью соответствующих аминов Взаимодействие осуществляют по аналогии с реакцией соединений формул (III) и (IV) Она описывается ниже

Взаимодействие реакционноспособного производного карбоновой кислоты формулы (II) с гуанидином осуществляют само по себе известным образом, предпочтительно в протонном или апротонном, полярном или апотарном, инертном органическом растворителе

Пригодные растворители указываются ниже для взаимодействия соединений формул (III) и (IV)

Особенно предпочтительными растворителями являются, однако, метанол, ТГФ, диметоксиэтан, диоксан, вода или приготовляемые из них смеси В качестве реакционных температур пригодны, например, температуры от 20°C до температуры кипения растворителя Времена реакции составляют от 5 минут до 12 часов Целесообразно во время реакции использовать улавливатели кислоты Для этой цели пригодны любые виды оснований, которые сами не мешают реакции Однако особенно пригодно применение неорганических оснований, как карбонат калия, или органических оснований, как триэтиламин или пиридин, или, однако, избыток гуанидина

Соединения формулы (I) по п 1, далее, можно получать тем, что бензоилгуанидин формулы (III) вводят во взаимодействие с соединением формулы (IV) Исходные вещества формулы (III)

можно получать простым образом путем взаимодействия соответственно замещенных бензойных кислот или производимых от них реакционноспособных производных кислот как, например, галоидангидриды, сложные эфиры или ангидриды, с гуанидином, при реакционных условиях, которые сами по себе известны и вообще обычны для получения амидов. Особенно пригодны опять такие варианты реакции, которые указаны для взаимодействия соединения формулы (II) с гуанидином.

Соединения формулы (IV), точно так же, как способы их получения, сами по себе известны. Если они не известны, то их можно получать само по себе известными способами.

Получение соединения формулы (II), а также взаимодействие соединения формулы (III) с соединением формулы (IV) осуществляют само по себе известным образом, предпочтительно в протонном или апротонном полярном инертном органическом растворителе.

Предпочтительный вариант, правда, состоит в том, что компоненты реакции непосредственно, без добавки растворителя, вводят во взаимодействие друг с другом.

При получении соединения формулы (II) или при взаимодействии соединения формулы (III) с соединением формулы (IV) также целесообразно работать в присутствии основания или с избытком основного компонента. В качестве оснований предпочтительно пригодны, например, гидроксиды, карбонаты, алкоголяты щелочных или щелочноземельных металлов или органические основания, как триэтиламин или пиридин, которые также применяются в избытке и тогда одновременно могут служить в качестве растворителей.

В качестве инертных растворителей в особенности пригодны спирты, как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, ТГФ или диоксан, простые гликолевые эфиры, как этиленгликольмонометиловый или -монометиловый простой эфир (метилгликоль или этилгликоль), этиленгликольдиметиловый простой эфир (диглим), кетоны, как ацетон или бутанон, нитрилы, как ацетонитрил, нитросоединения, как нитрометан или нитробензол, сложные эфиры, как этилацетат, амиды, как гексаметиламинид фосфорной кислоты, сульфоксиды, как диметилсульфоксид (ДМСО), хлорированные углеводороды, как дихлорметан, хлороформ, трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан или тетрагидрофуран, углеводороды, как бензол, толуол или ксилол. Далее, пригодны смеси этих растворителей друг с другом.

Далее, соединения формулы (I) можно получать тем, что их высвобождают из их функциональных производных путем сольволиза, в особенности гидролиза, или путем гидрогенолиза.

Предпочтительными исходными веществами для сольволиза, соответственно, гидрогенолиза, являются такие, которые обычно соответствуют формуле (I), однако вместо одной или нескольких

свободных amino- и/или гидроксильных групп содержат соответствующие защищенные amino- и/или гидроксильные группы, предпочтительно такие, которые вместо H-атома, который связан с N-атомом, содержат защитную для amino-функции группу, в особенности такие, которые вместо HN-группы содержат R'N-группу, где R' обозначает защитную для amino-функции группу, и/или такие, которые вместо H-атома гидроксильной группы содержат защитную для гидроксильной функции группу, например такие, которые соответствуют формуле (I), однако вместо OH-группы содержат OR'' группу, где R'' обозначает защитную для гидроксильной функции группу.

В молекуле исходного вещества также могут присутствовать несколько - одинаковых или разных - защищенных amino- и/или гидроксильных групп. Если имеющиеся защитные группы отличны друг от друга, то во многих случаях их можно отщеплять селективно.

Выражение "защитная для amino-функции группа" общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты (блокирования) аминогруппы от химических взаимодействий, которые, однако, легко удаляются после того, как в другом месте молекулы прошла желательная химическая реакция. Типичными для таких групп являются в особенности незамещенные или замещенные ацильные, арильные (например, 2,4-динитрофенил /ДНФ/), аралкоксиметильные (например, бензилоксиметил /БОМ/) или аралкильные (например, бензил, 4-нитробензил, трифенилметил) группы. Так как защитные для amino-функции группы после желательной реакции (или последовательности реакций) удаляют, то их род и величина, впрочем, не критические, однако предпочтительны группы с 1-20, в особенности 1-8 C-атомами.

Выражение "ацильная группа" в связи с настоящим способом нужно понимать в самом широком смысле. Оно охватывает производимые от алифатических, арилифатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или сульфокислот ацильные группы, а также в особенности алкоксикарбонильные, арилоксикарбонильные и, прежде всего, аралкоксикарбонильные группы. Примерами такого рода ацильных групп являются алканойл, как ацетил, пропионил, бутирил, аралканойл, как фенилацетил, ароил, как бензойл или толуойл, арилоксиалканойл, как феноксиацетил, алкоксикарбонил, как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил (БОК), 2-йодэтоксикарбонил, аралкоксикарбонил, как бензилоксикарбонил (CBZ), 4-метоксибензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил (FMOC). Предпочтительными защитными для amino-функции группами являются БОК, ДНФ и БОМ, далее, CBZ, бензил и ацетил.

Выражение "защитная для гидроксильной функции группа" также общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты гидроксильной группы от химических

взаимодействий, которые, однако, легко удаляются после того, как в другом месте молекулы прошла желательная химическая реакция. Типичными для таких групп являются вышеуказанные незамещенные или замещенные арильные, арамидные или ацильные группы, далее, также алкильные группы. Природа и величина защитных для гидроксильной функции групп не критические, так как они после желательной химической реакции или последовательности реакций снова удаляются, предпочтительны группы с 1-20, в особенности 1-10 C-атомами. Примерами защитных для гидроксильной функции групп являются, между прочим, трет-бутил, бензил, п-нитробензоил, п-толуолсульфонил и ацетил, причем особенно предпочтительны бензил и ацетил.

Используемые в качестве исходных веществ функциональные производные соединений формулы (I) можно получать обычными способами, которые описаны, например, в указанных стандартных работах и патентных заявках, например путем взаимодействия соединений, которые соответствуют формулам (II) и (III), причем, однако, по меньшей мере одно из этих соединений содержит вместо H-атома защитную группу.

Высвобождение соединений формулы (I) из их функциональных производных осуществляют - в зависимости от используемой защитной группы - например, с помощью сильных кислот, целесообразно с помощью трифторуксусной кислоты или хлорной кислоты, однако также с помощью других сильных неорганических кислот, как соляная кислота или серная кислота, сильных органических карбоновых кислот, как трихлоруксусная кислота, или сульфокислот, как бензол- или п-толуолсульфокислота. Наличие дополнительного инертного растворителя возможно, однако, не всегда требуется.

В качестве инертных растворителей предпочтительно пригодны органические, например карбоновые, кислоты, как уксусная кислота, простые эфиры, как тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан, амиды, как диметилформамид (ДМФ), галогенированные углеводороды, как дихлорметан, далее, также спирты, как метанол, этанол или изопропанол, а также вода. Далее, принимают во внимание смеси вышеуказанных растворителей. Трифторуксусную кислоту предпочтительно используют в избытке без добавки другого растворителя, хлорную кислоту используют в форме смеси из уксусной кислоты и 70%-ной хлорной кислоты в соотношении 9 : 1. Температуры реакции расщепления целесообразно составляют примерно 0 - примерно 50°C, предпочтительно работают при температурах 15 - 30°C (комнатная температура).

БОК-группу можно отщеплять, например, предпочтительно с помощью 40%-ной трифторуксусной кислоты в дихлорметане или с помощью примерно 3-5 н HCl в диоксане при 15 - 60°C, FMOC-группу отщепляют с помощью примерно 5 - 20%-ного раствора диметиламина, диэтиламина или пиперидина в ДМФ при 15 - 50°C. Отщепление ДНФ-группы осуществляют,

например, также с помощью примерно 3 - 10%-ного раствора 2-меркаптоэтанола в смеси ДМФ с водой при 15 - 30°C.

Гидрогенолитически удаляемые защитные группы (например БОМ, CBZ или бензил) можно отщеплять, например, путем обработки с помощью водорода в присутствии катализатора (например, катализатора на основе благородного металла, как палладий, целесообразно на носителе, как уголь). В качестве растворителей при этом пригодны вышеуказанные, в особенности, например, спирты, как метанол или этанол, или амиды, как ДМФ. Гидрогенолиз, как правило, осуществляют при температурах примерно 0 - 100°C, и давлениях примерно 1 - 200 бар, предпочтительно работают при 20 - 30°C и давлении 1 - 10 бар. Гидрогенолиз CBZ-группы хорошо протекает, например, в присутствии 5 - 10%-ного палладия-на-угле в метаноле при 20 - 30°C. Основание формулы (I), далее, с помощью кислоты можно переводить в соответствующую соль присоединения кислоты. Для этого превращения принимают во внимание кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Так, можно применять неорганические кислоты, например серную кислоту, азотную кислоту, галогеноводородные кислоты, как соляная кислота или бромоводородная кислота, фосфорные кислоты, как ортофосфорная кислота, сульфаминовую кислоту, далее, органические кислоты, в особенности алифатические, алициклические, арамилифатические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, например, как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, 2- или 3-фенилпропионовая кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, метан- или этансульфокислота, этандисульфокислота, 2-гидроксизтансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, нафталин-моно- и -дисульфокислоты, лаурилсерная кислота.

Соединения формулы (I) и их физиологически приемлемые соли можно применять для приготовления фармацевтических композиций, в особенности нехимическим путем. При этом их вместе по меньшей мере с одним твердым, жидким и/или полужидким носителем или вспомогательным веществом и в случае необходимости в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными веществами можно доводить до пригодной дозированной формы.

Предметом изобретения, далее, являются средства, в особенности фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и/или одну из его физиологически приемлемых солей.

Эти композиции можно применять в качестве лекарственных средств в медицине человека или ветеринарии. В качестве носителей принимают во внимание органические или неорганические вещества, которые пригодны для кишечного (например, орального), парентерального или топического введения и не реагируют с новыми соединениями, например воду, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, триацетат глицерина, желатин, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, ланолин, вазелин. Для орального применения служат в особенности таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки или капли, для ректального применения служат свечи, для парентерального применения служат растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, далее, суспензии, эмульсии или имплантаты, для топического применения служат мази, кремы, пасты, лосьоны, гели, пудры, пухляк, препараты, пены, аэрозоли, растворы (например, растворы в спиртах, как этанол или изопропанол, ацетонитриле, ДМФ, диметилацетамиде, пропан-1,2-диоле или их смесях друг с другом и/или с водой) или порошки (пудры). Новые соединения можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты применять, например, для приготовления препаратов для инъекций.

В особенности для топического применения принимают во внимание также липосомальные композиции. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, как смазки, консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, если для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители, вкусовые вещества и/или ароматические вещества. Если желательно, они могут содержать также одно или несколько других биологически активных веществ, например один или несколько витаминов.

Соединения формулы (I) и их физиологически приемлемые соли можно вводить людям или животным, в особенности млекопитающим, как обезьяны, собаки, кошки, крысы или мыши, и применять при терапевтическом лечении организма человека или животного, а также при борьбе с заболеваниями, в особенности при терапии и/или профилактике нарушений сердечно-сосудистой системы. Поэтому они пригодны для лечения аритмий, в особенности, когда они возникают за счет недостатка кислорода, стенокардии, инфарктов, ишемий нервной системы, как, например, инсульт или отеки мозга, шоковых состояний и для профилактики.

Вещества, далее, можно использовать в качестве терапевтических средств при заболеваниях, при которых играют роль пролиферации клеток, как артериосклероз, диабетические поздние осложнения, опухолевые заболевания, фиброзы, а также гипертрофии и гиперплазии органов, в особенности при заболеваниях простаты.

При этом предлагаемые согласно изобретению вещества, как правило, вводят по

аналогии с известными антиаритмическими средствами, например как апридин, предпочтительно в дозировках примерно 0,01 - 5 мг, в особенности 0,02 - 0,5 мг, на дозировочную единицу. Суточная дозировка предпочтительно составляет примерно 0,0001 - 0,1, в особенности 0,0003 - 0,01 мг/кг веса тела. Специальная доза для каждого определенного пациента, однако, зависит от самых различных факторов, например, от эффективности используемого специального соединения, от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, от стоимости, момента и пути введения, от скорости выделения, комбинации лекарственных средств и тяжести соответствующего заболевания, которое имеет значение для терапии. Предпочтительно оральное введение.

В нижеследующих примерах выражение "обычная обработка" обозначает добавлять, если необходимо, воду, экстрагируют с помощью органического растворителя, как этилацетат, разделяют, органическую фазу сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают, выпаривают растворитель и остаток очищают путем хроматографии и/или кристаллизации.

Пример 1

К раствору 8,7 г гуанидина, растворенного в 60 мл простого этиленгликольдиметилового эфира, при комнатной температуре прикалывают 6,6 г хлорангидрида 2-этил-4-пиперидино-5-метилсульфонил-бензойной кислоты [получают путем взаимодействия 2-этил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с избыточным количеством пиперидина и последующего хлорирования с помощью SOCl_2 , растворенных в 60 мл простого этиленгликольдиметилового эфира, и перемешивают в течение часа при 25°C. Затем реакционную смесь смешивают с 200 мл воды со льдом, подкисляют с помощью 1 н HCl, экстрагируют дважды по 100 мл этилацетатом и органическую фазу отбрасывают. Водную фазу подщелачивают с помощью 1 н раствора NaOH и охлаждают. Осадившийся при этом продукт отсасывают и получают N-диаминотил-2-этил-4-пиперидино-5-метилсульфонил-бензамид. Т.пл 218 - 220°C.

Аналогичным образом, путем взаимодействия гуанидина с хлорангидридом 2-метил-4-пирролидино-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают M-диаминотил-2-метил-4-пирролидино-5-метил-сульфонил-бензамид, т.пл = 222 - 224°C,

с хлорангидридом 2-этил-4-пирролидино-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотил-2-этил-4-пирролидино-5-метилсульфонил-бензамид,

с хлорангидридом 2-метил-4-N',N'-диметиламино-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотил-2-метил-4-N',N'-диметил-амино-5-метилсульфонил-бензамид,

с хлорангидридом 2-этил-4-N',N'-диэтиламино-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотил-2-этил-4-N',N'-диэтиламино-5-метилсульфонил-бензамид,

с хлорангидридом 2-этил-4-N',N'-диметиламино-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-2-этил-4-N',N'-диметил-амино-5-метилсульфонил-бензамид, с хлорангидридом 2-метил-4-N',N'-диэтиламино-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-N',N'-диэтил-амино-5-метилсульфонил-бензамид

Пример 2

4г N-Диаминотетрагидро-2-этил-4-пиперидино-5-метилсульфонил-бензамида [получают согласно примеру 1] суспендируют в 100мл воды, смешивают со стехиометрическим количеством 1М водного раствора HCl и затем подвергают сушке вымораживанием. Получают N-диаминотетрагидро-2-этил-4-пиперидино-5-метилсульфонил-бензамид-гидрохлорид, т.пл. > 250°C

Аналогичным образом, путем обработки с помощью водной HCl и последующей сушки вымораживанием

из N-диаминотетрагидро-2-метил-4-пирролидино-5-метилсульфонил-бензамида получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-пирролидино-5-метилсульфонил-бензамид-гидрохлорид,

из N-диаминотетрагидро-2-этил-4-пирролидино-5-метилсульфонил-бензамида получают N-диаминотетрагидро-2-этил-4-пирролидино-5-метилсульфонил-бензамид-гидрохлорид,

из N-диаминотетрагидро-2-метил-4-фениламино-5-метилсульфонил-бензамида получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-фениламино-5-метилсульфонил-бензамид-гидрохлорид, т.пл. > 260°C

Пример 3

Раствор из 20г метилового эфира 2-метил-4-пиперидино-5-метилсульфонил-бензойной кислоты [получают путем взаимодействия пиперидина с 2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислотой и последующей этерификации до сложного эфира] и 30г гуанидина, который высвобожден прежде из гуанидин-гидрохлорида с помощью метилата натрия, в 160мл метанола перемешивают в течение промежутка времени 20 часов при 50°C. После охлаждения до 0°C добавляют воду, перемешивают дополнительно 1 час и отделяют образовавшийся осадок. После перекристаллизации из смеси дихлорметана с метанолом получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-пиперидино-5-метилсульфонил-бензамид, т.пл. 222 - 224°C, гидрохлорид, т.пл. 275 - 276°C

Пример 4

2,1г N-Диаминотетрагидро-2-метил-4-пиперидино-5-метилсульфонил-бензамида [получают согласно примеру 3] в течение 1 часа обрабатывают с помощью 1М водного раствора HCl и затем подвергают сушке вымораживанием. Получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-пиперидино-5-метилсульфонил-бензамид-дигидрохлорид, т.пл. 247°C

Пример 5

1г N-Диаминотетрагидро-2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензамида [получают путем

взаимодействия хлорангидрида-2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с гуанидином согласно примеру 1], 1г диизопропиламина, 1мл сульфолана® и 0,55г карбоната калия объединяют вместе и перемешивают в течение 7 часов при 110°C. Затем добавляют 50мл этилацетата и реакционную смесь экстрагируют с помощью 50мл 1н HCl. В водной фазе с помощью 1н раствора NaOH устанавливают pH = 12 и экстрагируют ее дважды по 100мл этилацетатом. После обычной обработки, после перекристаллизации из ацетона получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-(N',N'-диизопропиламино)-5-метилсульфонил-бензамид

Аналогичным образом, путем взаимодействия N-диаминотетрагидро-2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензамида с дипропиламином получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-(N',N'-дипропиламино)-5-метилсульфонил-бензамид

Пример 6

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия гуанидина

с хлорангидридом 2-метил-4-фениламино-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-фениламино-5-метилсульфонил-бензамид, т.пл. 202 - 207°C,

с хлорангидридом 2-метил-4-N-метиланилино-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-N-метиланилино-5-метилсульфонил-бензамид,

с хлорангидридом 2-метил-4-дифениламино-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-дифениламино-5-метилсульфонил-бензамид,

с хлорангидридом 2-этил-4-дифениламино-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-2-этил-4-дифениламино-5-метилсульфонил-бензамид,

с хлорангидридом 2-метил-4-(2-хлорфениламино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-(2-хлорфенил-амино)-5-метилсульфонил-бензамид,

с хлорангидридом 2-метил-4-(N-метил-2-хлорфениламино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-(N-метил-2-хлоранилино)-5-метилсульфонил-бензамид,

с хлорангидридом 2-метил-4-(3-хлорфениламино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-(3-хлорфенил-амино)-5-метилсульфонил-бензамид, т.пл. 193 - 197°C, метансульфонат, т.пл. 234 - 237°C,

с хлорангидридом 2-метил-4-(N-метил-3-хлоранилино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-(N-метил-3-хлоранилино)-5-метилсульфонил-бензамид,

с хлорангидридом 2-метил-4-(4-хлорфениламино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-2-метил-4-(4-хлорфениламино)-5-метилсульфонил-бензамид,

с хлорангидридом 2-метил-4-(N-метил-4-хлоранилино)-5-метилсульфонил-бензойной

с хлорангидридом 2-этил-4-(3-трифторметиламино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминотилден-2-этил-4-(3-трифтор-метилфениламино)-5-

с хлорангидридом 2-метил-4-(1-метил-
имидазолил-2-N-метиламино)-5-метилсульфонил-

с хлорангидридом 2-этил-4-(2-тиазолил-N-метиламино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(2-

тиазолил-N-метиламино)-5-метилсульфонил-бензамид,

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим композициям

Пример А Стекланные пузырьки с препаратом для инъекции

В растворе из 100г биологически активного вещества формулы (I) и 5г динатрийгидрофосфата в 3л дважды перегнанной воды с помощью 2н соляной кислоты устанавливают pH = 6,5, раствор стерильно фильтруют, заполняют им стеклянные пузырьки для препарата для инъекции, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждый стеклянный пузырек с препаратом для инъекции содержит 5мг биологически активного вещества

Пример Б Свечи

Расплавляют смесь из 20г биологически активного вещества формулы (I) вместе со 100г соевого лецитина и 1400г масла какао, разливают в формы и оставляют охлаждаться. Каждая свеча содержит 20мг биологически активного вещества

Пример В Раствор

Готовят раствор из 1г биологически активного вещества формулы (I), 9,38г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1г бензалконийхлорида в 940мл дважды перегнанной воды. Устанавливают pH = 6,8, доливают до общего объема и стерилизуют путем облучения

Этот раствор можно применять в форме глазных капель

Пример Г Мазь

Смешивают 500мг биологически активного вещества формулы (I) с 99,5г вазелина при асептических условиях

Пример Д Таблетки

Смесь из 1кг биологически активного вещества формулы (I), 4кг лактозы, 1,2кг картофельного крахмала, 0,2кг талька и 0,1кг стеарата магния обычным образом прессуют в таблетки, таким образом, что каждая таблетка содержит 10мг биологически активного вещества

Пример Е Драже

Аналогично примеру Д прессуют таблетки, на которые затем обычным образом наносят покрытие из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя

Пример Ж Капсулы

2кг биологически активного вещества формулы (I) обычным образом вносят в твердые (жесткие) желатиновые капсулы, так, что каждая

капсула содержит 20мг биологически активного вещества

Пример З Ампулы

Раствор из 1кг биологически активного вещества формулы (I) в 60л дважды перегнанной воды стерильно фильтруют, заполняют им ампулы, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждая ампула содержит 10мг биологически активного вещества

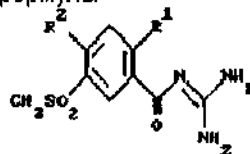
Фармакологические данные

Фармакологическую активность предлагаемых согласно изобретению соединений как ингибиторов Na^+/H^+ -антипортера определяли на примере ингибирования Na^+/H^+ -зависимого Na^+ -поглощения на эритроцитах кролика

При исследовании активности использовали методы, описанные Morgan и Canessa (1990), а также Baumgarth (1997) K Morgan and M Canessa (1990)

Interactions of external and internal H^+ and Na^+ with Na^+/H^+ and Na^+/H^+ exchange of rabbit red cells: evidence for a common pathway J Membrane Biol 118, 193-114 M Baumgarth, N Beier and R Gericke (1997) (copy enclosed) (2-Methyl-5-(methylsulfonyl)benzoyl)guanidine Na^+/H^+ Antiporter Inhibitors J Med Chem 40, 2017-2034

Определяли активность соединений общей формулы



Результаты исследования приведены в нижеследующей таблице. Биологическая активность подтверждается IC_{50} -значением, соответствующим 50%-ному ингибированию Na^+/H^+ -зависимого Na^+ -поглощения

Все соединения согласно изобретению ингибируют Na^+ -поглощение, которое зависит от активации Na^+/H^+ -антипорта, и проявляют высокую активность, некоторые из них в 14 - 16 раз более активны, чем соединение сравнения. Из приведенных данных видно, что введение 2-метильной группы в структуру соединения сравнения способствует увеличению активности в 6 - 8 раз

Показано, что замещение по орто-положению ацилгуанидина увеличивает активность соединений (Baumgarth с сотр, J Med Chem, 1997, 40, стр 2017, строка 5-6)

Пример	Т пл	R ¹	R ¹	соль	IC ₅₀ [КМ] ¹	F ²⁾
7	235 - 237	CH ₃	2-пиридиламино	метансульфонат	9	14
6	234 - 237	CH ₃	3-Cl-фениламино	метансульфонат	33	4
1	218 - 237	-CH ₂ CH ₃	пиперидине	-	25	5
7	243 - 245	-CH ₃	4-пиридиламино	метансульфонат	8	16
6	202 - 207	CH ₃	фениламино	-	21	6
3	275 - 276	CH ₃	пиперидино	HCl	21	6
1	222 - 224	CH ₃	пирролидино	-	8	16
3	222 - 224	CH ₃	пиперидино	-	16	8
соединение сравнения		H	пиперидино		130	1

¹⁾ 50%-ное ингибирование Na⁺/H⁺-антипорта (Na⁺ - поглощение)

²⁾ Фактор увеличения активности относительно соединений сравнения